

Choroby przyzębia a ryzyko chorób sercowo-naczyniowych — przegląd badań epidemiologicznych

Periodontitis and the risk of cardiovascular diseases
— review of epidemiological studies

Anna Kłosińska¹, Magdalena Nowacka², Grzegorz Kopec², Joanna Zarzecka¹,
Bartłomiej Loster¹, Andrzej Pająk³, Piotr Podolec²

¹Instytut Stomatologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

²Klinika Chorób Serca i Naczyń, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II, Kraków

³Instytut Zdrowia Publicznego, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków

WSTĘP

Badania epidemiologiczne z ostatnich 10 lat wskazują na związek przewlekłych stanów zapalnych jamy ustnej z rozwojem chorób sercowo-naczyniowych (ChSN). W 2009 roku panel ekspertów w Polsce wydał dokument dotyczący znaczenia chorób przyzębia w patogenie ChSN oraz rekomendacje w zakresie ich prewencji [1]. W 2010 roku konsensus na ten temat opublikowało Europejskie Towarzystwo Kardiologiczne [2]. Celem niniejszego artykułu jest przybliżenie zagadnienia chorób przyzębia i przegląd najważniejszych danych epidemiologicznych wskazujących na ich powiązanie z ChSN.

DEFINICJE I KLASYFIKACJA CHORÓB PRZYŻĘBIA

Choroby przyzębia to zapalenie lub zanik tkanek otaczających i podpierających zęby: dziąseł, kości wyrostka zębodołowego, ozębnej i cementu korzeniowego. Rozpoczynają się najczęściej jako zapalenie dziąseł (*gingivitis*), które dzieli się na dwie grupy: związane z płytką nazębną i niezwiązane z jej obecnością. Jeżeli zaawansowanie procesu chorobowego jest niewspółmierne do ilości płytki nazębnej, to należy przypuszczać współistnienie choroby ogólnoustrojowej (np. cukrzycy, choroby hematologicznej, zaburzeń hormonalnych). Zapalenie dziąseł jest stanem odwracalnym pod warunkiem zastosowania odpowiedniej terapii. Nielezione przechodzi

w zapalenie przyzębia. Zapalenie przyzębia (*periodontitis*) to przewlekły stan zapalny tkanek podtrzymujących ząb, wywołany przez specyficzne bakterie, w wyniku którego dochodzi do stopniowego zniszczenia włókien ozębnej i kości wyrostka zębodołowego. Wyróżnia się 3 podstawowe grupy zapalenia przyzębia: przewlekłą, agresywną i w przebiegu chorób ogólnoustrojowych [3–5].

ROZPOWSZECHNIENIE CHORÓB PRZYŻĘBIA

Zarówno w Polsce, jak i w innych krajach Europy i Ameryki 70% populacji cierpi na jedną z postaci chorób przyzębia. Wraz z wiekiem wzrasta odsetek chorych, zasięg procesu (odsetek zębów na osobę) i zaawansowanie utraty przyczepu łącznotkankowego. Do 60. roku życia wzrasta zaawansowanie choroby, w przedziale wieku 60–80 lat stabilizuje się, a po 80. roku życia zmniejsza się. Choroby przyzębia częściej dotyczą mężczyzn. U młodzieży częściej występuje tak zwane agresywne zapalenie przyzębia [3, 4, 6].

PRZYCZYNY CHORÓB PRZYŻĘBIA

Najczęstszą przyczyną jest brak higieny jamy ustnej, której miarą jest obecność płytki nazębnej, czyli kolonii bakterii przytwierdzonych ściśle do powierzchni zęba. Inne czynniki miejscowe, takie jak wady zgryzu, kamień nazębny (zwapniała płytka), zaleganie pokarmu, nieprawidłowo założone wypełnienia, źle wykonane uzupełnienia protetyczne i oddychanie

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Piotr Podolec, Klinika Chorób Serca i Naczyń, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum* w Krakowskim Szpitalu Specjalistycznym im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, tel: +48 12 614 33 99, faks: +48 12 614 34 23, e-mail: ppodolec@interia.pl

przez usta odgrywają istotną, choć drugorzędną rolę. Choroby przyzębia rozwijają się wówczas, gdy dojdzie do zachwiania równowagi między oddziałującymi na tkanki gospodarza bakteriami a jego mechanizmami obronnymi, które z kolei są modyfikowane przez czynniki ryzyka, takie jak: zaburzenia systemu immunologicznego, choroby krwi, cukrzyca, dysfunkcje gruczołów wydzielania wewnętrznego, choroby genetyczne, zaburzenia hormonalne, zatrucia metalami ciężkimi, niedobory pokarmowe ilościowe i jakościowe, a także przyjmowanie leków przeciwpadaczkowych i przeciwzkrzepowych, palenie tytoniu i nadmierne spożycie alkoholu [5]. Bakterie płytki nazębnej wytwarzają enzymy proteolityczne, egzo- i endotoksyny oraz produkty przemiany materii, które wnikają do szczeliny dziąsłowej i dalej do krwi. Przechodzenie drobnoustrojów do krwi może pojawić się już przy codziennych czynnościach, takich jak gryzienie i żucie pokarmów, przy czym u zdrowych osób mechanizmy obronne gospodarza eliminują drobnoustroje z krwiobiegu. Obecność stanu zapalnego lub zmian chorobowych w narządach, do których dotarły drobnoustroje, stwarza warunki korzystne dla ich przetrwania i dla dalszego namnażania się [3, 4].

OBJAWY CHORÓB PRZYŻĘBIA

Pierwszym objawem chorób przyzębia jest zapalenie dziąseł. Zmienia się ich barwa, kształt i spistość. Stają się one obrzęknięte i krwawią w trakcie mycia zębów oraz jedzenia posiłków. Może też pojawić się *fetor ex ore*, a w przebiegu procesu zapalnego może dojść do odsłonięcia szyjek zębowych (recesji dziąsła), co powoduje ból w kontakcie z zimnymi, ciepłymi, słodkimi i kwaśnymi pokarmami. Objawami zapalenia przyzębia są zwiększenie ruchomości zęba, odsłonięcie korzeni, co może skutkować utratą zęba [7]. Rozpoznanie chorób przyzębia ustala się na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego oraz badania radiologicznego [3, 4]. Podstawowe zasady leczenia chorób przyzębia omówiono w innym artykule [8].

PATOMECHANIZMY ZWIĄZKU CHORÓB PRZYŻĘBIA Z ROZWOJEM MIAŻDŻYCY

Wielu badaczy wskazuje na istnienie wspólnych czynników ryzyka obu stanów chorobowych, takich jak: cukrzyca, palenie tytoniu, wiek, płeć męska, otyłość, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie fibrynogenu. Bakterie obecne w jamie ustnej u pacjentów z chorobami przyzębia są źródłem patogennych czynników (chemotaksyn, enzymów, endotoksyn, swoistych antygenów) aktywujących odpowiedź immunologiczną i zapalną gospodarza. Powstaje pytanie, czy niewielkie ilości uwalnianych w ten sposób mediatorów zapalnych mogą doprowadzić do ogólnoustrojowej reakcji zapalnej zapoczątkowującej na przykład rozwój miażdżycy w odległych tętnicach ustroju? Mikroowróżdżenia powstające w kieszeni dziąsłowej stanowią potencjalne miejsce przedo-

stawiania się bakterii do organizmu. W niektórych badaniach dowiedziono obecności w blaszce miażdżycowej bakterii uczestniczących w patogenezie chorób przyzębia. Niedawno opublikowano artykuł, w którym szczegółowo opisano wyniki badań eksperymentalnych nad znaczeniem bakterii płytki nazębnej w rozwoju blaszki miażdżycowej [9]. Analizy epidemiologiczne wskazują, że infekcja bez względu na jej miejsce zwiększa ryzyko rozwoju ChSN, nasilając dysfunkcję śródbłonna i zapalenie w ścianie naczynia. Nie jest ostatecznie wyjaśnione, czy miejscowa reakcja zapalna w tkankach przyzębia jest wystarczająca do uruchomienia ogólnoustrojowej kaskady zapalnej i zapoczątkowania miażdżycy, czy też konieczne jest przedostanie się bakterii lub ich metabolitów do ustroju i na tej drodze zapoczątkowanie procesu aterosclerozy w odległych miejscach organizmu [2].

CHOROBY PRZYŻĘBIA A CHOROBY SERCOWO-NACZYNIOWE

W 2007 roku opublikowano dużą metaanalizę badań kohortowych, kliniczno-kontrolnych i przekrojowych [10], którą objęto ponad 100 tys. osób. Dowiedziono w nich, że zarówno chorobowość (1,59-krotnie), jak i ryzyko rozwoju (1,14-krotnie) ChSN są większe w grupie osób cierpiących na choroby przyzębia. Podobne wnioski można uzyskać na podstawie kolejnej metaanalizy 7 badań kohortowych [11] oceniających występowanie chorób przyzębia, czynników ryzyka ChSN i zapadalność na chorobę niedokrwienną serca w populacji osób dorosłych bez stwierdzonej wcześniej choroby niedokrwiennej serca. Zaobserwowano, że obecność chorób przyzębia stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.

W piśmiennictwie wiele jest badań oceniających związek chorób przyzębia z występowaniem pośrednich stadiów rozwoju miażdżycy (np. pogrubienie kompleksu intima-media tętnic szyjnych, upośledzenie funkcji śródbłonna) czy markerów stanu zapalnego (np. białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysokiej czułości), co przedstawiono w tabeli 1 [12–14]. W kilku badaniach dowiedziono, że obecność we krwi przeciwciał dla bakterii, które są głównymi patogenami chorób przyzębia (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*), zwiększa ryzyko udaru mózgu, zawału serca i ostrego zespołu wieńcowego. Wyniki tych badań streszczono w tabeli 2 [15–17]. W wielu badaniach przytoczonych w tabeli 3 [18–20], oceniających wpływ leczenia chorób przyzębia na pośrednie punkty końcowe ChSN, pacjenci odnieśli korzyść z leczenia periodontologicznego (zabiegi stomatologiczne, antybiotykoterapia). Wydaje się, że rodzaj terapii nie wpływał istotnie na wyniki. Znamienny jest natomiast fakt, że pacjenci otrzymujący jakiegokolwiek leczenie periodontologiczne odnieśli większe korzyści w zakresie badanych pośrednich punktów końcowych ChSN niż osoby nieleczone periodontologicznie [20].

Tabela 1. Choroby przyzębia a pośrednie punkty końcowe chorób sercowo-naczyniowych

Badanie	Populacja	Metodyka	Wyniki
Desvarieux et al. (INVEST) 2005 [12]	1056 pacjentów; wiek 69 ± 9 lat; bez udaru mózgu i zawału serca w wywiadzie	DNA bakterii w próbkach pobranych z przyzębia, IMT i stężenie CRP	Dodatnia zależność między ilością bakterii wywołujących choroby przyzębia a IMT, ale nie CRP
Beck et al. 2001 [13]	Pacjenci z chorobami przyzębia (populacja z badania ARIC)	Stężenie przeciwciał przeciwko bakteriom obecnym w jamie ustnej, IMT	Stężenie przeciwciał przeciwko bakteriom <i>Campylobacter rectus</i> i <i>Peptostreptococcus miros</i> dodatnio korelowało z IMT
Amar et al. 2003 [14]	26 pacjentów z chorobami przyzębia i 29 bez tych chorób, bez czynników ryzyka chorób sercowo-naczyniowych	FMD, CRP	Mniejsze FMD oraz większe CRP u pacjentów z zaawansowanymi chorobami przyzębia

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; IMT (*intima-media thickness*) — grubość kompleksu intima-media; FMD (*flow mediated dilatation*) — rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

Tabela 2. Choroby przyzębia a istotne zdarzenia sercowo-naczyniowe

Badanie	Populacja	Metodyka	Wyniki
Renvert et al. 2006 [15]	161 pacjentów z OZW i 161 w grupie kontrolnej	DNA bakterii w jamie ustnej biorących udział w patogenezie chorób przyzębia	W grupie z OZW większa liczba badanych bakterii
1) Pussinen et al. 2004 [16]; 2) Pussinen et al. 2007 [17]	1) 63 osoby po zawale serca, 63 osoby w grupie kontrolnej; 2) 407 osób po udarze mózgu, 486 osób w grupie kontrolnej	Stężenie przeciwciał dla <i>Porphyromonas gingivalis</i> i <i>Actinobacillus Porphyromonas gingivalis</i>	Ekspozycja na <i>Porphyromonas gingivalis</i> korelowała z częstością zawału serca i udaru mózgu

OZW — ostry zespół wieńcowy

Tabela 3. Wpływ leczenia chorób przyzębia na pośrednie punkty końcowe chorób sercowo-naczyniowych

Badanie	Populacja	Metodyka	Wyniki
Tonetti et al. 2007 [18]	120 pacjentów z zapaleniem przyzębia	Intensywne leczenie periodontologiczne v. standardowe; oceniano: FMD, CRP, IL-6, E-selektynę, czynnik von Willebranda przed leczeniem i po terapii	Po 6 miesiącach w grupie leczonej intensywnie istotna poprawa FMD i spadek markerów aktywacji śródbłonna
Offenbacher et al. (PAVE) 2009 [19]	333 pacjentów z chorobą sercowo-naczyniową	Intensywne leczenie periodontologiczne v. standardowe; oceniano CRP	Po 6 miesiącach istotny spadek stężenia CRP w grupie leczonej periodontologicznie
Piconi et al. 2009 [20]	35 pacjentów w wieku średnio 46,2 roku z chorobami przyzębia	Wyjściowo oraz po 1, 6 i 12 miesiącach leczenia periodontologicznego oceniano: IMT, hs-CRP, fibrynogen, czynnik von Willebrandta	Stwierdzono zmniejszenie IMT, hs-CRP i fibrynogenu; bez zmian czynnik von Willebrandta

CRP (*C-reactive protein*) — białko C-reaktywne; IMT (*intima-media thickness*) — grubość kompleksu intima-media; FMD (*flow mediated dilatation*) — rozszerzalność tętnicy ramiennej zależna od śródbłonna

PODSUMOWANIE

Zachęcające są badania, w których wykazano, że leczenie periodontologiczne korzystnie modyfikuje czynność śródbłonna, markery stanu zapalnego czy grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych, które bezpośrednio korelują z za-

awansowaniem miażdżycy i zwiększają ryzyko istotnych zdarzeń sercowo-naczyniowych [21, 22]. Nie ma jednak bezpośrednich dowodów na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych pod wpływem leczenia chorób przyzębia. Ma ich dostarczyć obecnie trwające badanie z randomizacją *Periodon-*

titis and Vascular Events (PAVE) [19], w którym pacjentów z chorobą wieńcową i chorobą przyzębia przydzielono do grupy intensywnego i standardowego leczenia tej ostatniej.

Praca naukowa finansowana ze środków na naukę w latach 2009–2012 jako projekt badawczy nr N N404 161837.

Piśmiennictwo

- Górska R. Sprawozdanie z niezależnego panelu ekspertów na temat związku chorób przyzębia z chorobami ogólnoustrojowymi. *Kardiologia Polska*, 2009; 67: 708–710.
- Bouchard P, Boutouyrie P, D'Aiuto F et al. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease consensus document. *Eur Heart J*, 2010; 12 (suppl. B): B13–B22.
- Banach J, Dembowska E, Górska R et al. Praktyczna periodontologia kliniczna. In: Jańczuk Z ed. Wydawnictwo Kwintesencja, Warszawa 2004: 11–21, 23–35, 37–51, 65–79, 83–108, 119–122.
- Sanz M, D'Aiuto F, Deanfield J, Fernandez-Aviles F. European workshop in periodontal health and cardiovascular disease — scientific evidence on the association between periodontal and cardiovascular diseases: a review of the literature. *Eur Heart J*, 2010; 12 (suppl. B): B3–B12.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 1999; 4: 1–6.
- Desvarieux M, Demmer RT, Jacobs DR Jr et al. Periodontal bacteria and hypertension: the oral infections and vascular disease epidemiology study (INVEST). *J Hypertens*, 2010; 28: 1413–1421.
- Jenkins WMM. The prevention and control of chronic periodontal disease. In: Murray JJ ed. Prevention of dental disease. 2nd Ed. Oxford University Press, Oxford 1989: 327–372.
- Woźakowska-Kapłon B, Filipiak KJ, Opolski G, Górska R. Znaczenie opieki periodontologicznej u pacjentów ze schorzeniami sercowo-naczyniowymi. *Kardiologia Polska*, 2009; 67: 1125–1127.
- Zaremba M, Górska R. Choroba przyzębia jako potencjalny czynnik ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. *Kardiologia Polska*, 2008; 66: 1102–1106.
- Bahekar AA, Singh S, Saha S, Molnar J, Arora R. The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increased in periodontitis: a meta-analysis. *Am Heart J*, 2007; 154: 830–837.
- Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 2008; 23: 2079–2086.
- Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T et al. Periodontal microbiota and carotid intima media thickness: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Circulation*, 2005; 111: 576–582.
- Beck JD, Elter JR, Heiss G, Couper D, Mauriello SM, Offenbacher S. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001; 21: 1816–1822.
- Amar S, Gokce N, Morgan S, Loukideli M, Van Dyke TE, Vita JA. Periodontal disease is associated with brachial artery endothelial dysfunction and systemic inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23: 1245–1249.
- Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR. Bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol*, 2006; 77: 1110–1119.
- Pussinen PJ, Alfthan G, Tuomilehto J, Asikainen S, Jousilahti P. High serum antibody levels to *Porphyromonas gingivalis* predict myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2004; 11: 408–411.
- Pussinen PJ, Alfthan G, Jousilahti P, Paju S, Tuomilehto J. Systemic exposure to *Porphyromonas gingivalis* predicts incident stroke. *Atherosclerosis*, 2007; 193: 222–228.
- Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L et al. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med*, 2007; 356: 911–920.
- Offenbacher S, Beck JD, Moss K et al. Results from the Periodontitis and Vascular Events (PAVE) study: a pilot multicenter, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary prevention model of cardiovascular disease. *J Periodontol*, 2009; 80: 190–201.
- Piconi S, Trabattini D, Luraghi C et al. Treatment of periodontal disease results in improvements in endothelial dysfunction and reduction of the carotid intima-media thickness. *FASEB J*, 2009; 23: 1196–1204.
- Kopeć G, Podolec P, Podolec J, Rubiś P, Żmudka K, Tracz W. Atherosclerosis progression affects the relationship between endothelial function and aortic stiffness. *Atherosclerosis*, 2009; 204: 250–254.
- Undas A, Podolec P, Kopeć G et al. Polish Forum for Prevention Guidelines on the so-called new cardiovascular risk factors and markers, which have a potentially significant role in the strategy for the prevention of cardiovascular diseases. *Kardiologia Polska*, 2007; 65: 1396–1398.